La toxine botulique en ORL (1re partie)

Botulinum toxin in otorhinolaryngology (Part I)

● *D. Robert*, H. Somma**, S. Soulayrol***, D. Korchia**

Résumé : Cet article fait le point sur les indications, les techniques et les résultats de l'injection de toxine botulique dans les pathologies suivantes : le spasme de l'hémiface, la dysphonie spasmodique, le bégaiement, les myoclonies du voile, la dystonie oromandibulaire, l'hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage, le syndrome de Frey, l'hypersialorrhée, et la rhinorrhée. Il souligne la nécessaire collaboration entre les médecins ORL et neurologues.

Mots-clés : Toxine botulique - Spasme de l'hémiface - Dysphonie spasmodique - Dystonie oromandibulaire - Hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage - Syndrome de Frey - Hypersialorrhée.

Summary: *This paper is focusing on indications, techniques and results of the injection of botulinum toxin in the following syndroms: hemifacial spasm, spasmodic dysphonia, stuttering, palatal myoclonus, oromandibular dystonia, crico-pharyngeal dysfunction, Frey syndrom, sialorrhea, rhinorrhea. It enlights the necessary collaboration between laryngologists and neurologists.*

Keywords: *Botulinum toxin - Hemifacial spasm - Spasmodic dysphonia - Crico-pharyngeal dysfunction - Frey syndrom - Sialorrhea.*

Introduite en 1977, la toxine botulique a vu le nombre de ses utilisations augmenter de façon exponentielle. La toxine améliore temporairement les pathologies où il existe une contraction musculaire excessive et, grâce à ses effets anticholinergiques, elle agit sur les dysfonctionnements du système nerveux autonome.

À côté des indications classiques comme le blépharospasme et le spasme de l'hémiface, le torticolis spasmodique, la spasticité, les rides de la glabelle pour lesquels une AMM est accordée, d'autres indications comme les dystonies des muscles laryngés (dysphonies spasmodiques, dystonie laryngée respiratoire, tics vocaux, etc.), les dystonies oromandibulaires, le bruxisme et les dysphagies par hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage intéressent l'ORL. Ses effets sur le système nerveux autonome sont utiles dans le syndrome de Frey, les hypersalivations et, plus récemment, les rhinorrhées.

Notre expérience commune tirée d'une consultation multidisciplinaire regroupant un ORL, un phoniatre, un neurologue et un neurophysiologiste, nous a permis d'avoir une meilleure connaissance et une approche différente de ces pathologies ainsi que d'effectuer une prise en charge adaptée.

* Fédération ORL, CHU La Timone, Marseille.
** Service d'explorations du système nerveux, CHU Nord, Marseille.
*** Service de neurologie, CHU Sainte-Marguerite, Marseille.

GÉNÉRALITÉS

La toxine botulique utilisée en thérapeutique humaine est l'une des neurotoxines les plus puissantes. Produite par le *Clostridium botulinum*, elle est responsable du botulisme : paralysie musculaire généralisée mortelle par atteinte des muscles respiratoires. Sept neurotoxines sont sécrétées par ce germe anaérobie, mais seules les toxines A et B sont utilisées à des fins cliniques.

La toxine bloque la libération présynaptique de l'acétylcholine, paralysant la jonction neuromusculaire. L'action reste cependant transitoire ; au bout de quelques semaines, de nouvelles plaques neuromusculaires se forment, la transmission de l'acétylcholine est à nouveau possible et la contraction musculaire peut reprendre *(1)*.

Ce traitement est focal, il faut injecter le muscle responsable du mouvement anormal.

La toxine botulique bloque également la libération de l'acétylcholine au niveau du système nerveux autonome permettant son utilisation dans les hypersudations et l'hypersialorrhée.

Le traitement par toxine botulique, toujours symptomatique et transitoire, nécessite la répétition des séances. Le respect d'un intervalle minimal de trois mois entre deux injections est important pour éviter l'apparition d'anticorps antitoxines responsables d'une résistance au traitement.

Aux doses recommandées, il n'entraîne pas d'effets indésirables généraux, ni d'allergie, mais des effets indésirables locaux transitoires, potentiellement gênants, par diffusion de la toxine aux

muscles voisins, ce qui peut être évité par une bonne technique d'injection.
Actuellement, on dispose de trois types de toxine botulique :
– deux toxines A : Dysport® et Botox® ;
– une toxine B : Neurobloc®.
Ces trois spécialités ne sont pas équivalentes en unités (U) de toxine : 1 U de Botox® = 3 U de Dysport® = 50 U de Neurobloc® *(2)*. Connaître le type de toxine utilisé est essentiel afin de ne pas faire d'erreurs de dosage.
Les deux principales contre-indications sont la myasthénie et l'allaitement ; l'utilisation est déconseillée pendant la grossesse. Un consentement éclairé est systématiquement remis au patient avant chaque injection.

INDICATIONS

Le spasme de l'hémiface

Le spasme de l'hémiface est caractérisé par des contractions musculaires involontaires cloniques, parfois toniques, synchrones, intéressant le territoire du nerf facial ipsilatéral. Les clonies sont paroxystiques et persistent pendant le sommeil. Le spasme est responsable d'une fermeture involontaire de l'œil. Cette contracture paradoxale consiste en un mouvement de fermeture de la paupière associé à une élévation du sourcil par contraction du muscle frontal. À ce "clignement" de l'œil se surajoute une déviation de la bouche et de l'aile du nez. Il est relativement facile de le différencier des autres mouvements anormaux de la face que sont le blépharospasme, les tics faciaux ou encore les myoclonies. Une fois le diagnostic clinique établi, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale doit être réalisée pour éliminer une lésion du nerf facial et mettre en évidence une boucle vasculaire à l'origine du conflit vasculonerveux, cause la plus probable de son hyperexcitabilité. Le spasme de l'hémiface peut être postparalytique, les contractions musculaires sont alors syncinétiques.
Différentes thérapeutiques peuvent être proposées. Les antiépileptiques, souvent institués, sont d'efficacité médiocre avec des effets indésirables souvent mal tolérés. Seul traitement étiologique, la chirurgie vise à traiter le conflit vasculonerveux. Elle est réservée aux échecs des autres traitements dans cette pathologie fonctionnelle.
La toxine botulique est actuellement le traitement de première intention du spasme de l'hémiface. Les injections sont réalisées au niveau du muscle orbiculaire des paupières en trois points : supéro-externe, inféro-externe, inféro-interne parfois remplacé par un point supéro-interne. Lors des séances ultérieures, d'autres muscles pourront être injectés : le grand zygomatique, les peauciers. La dose injectée reste variable en fonction de l'expression clinique des spasmes et de la réponse individuelle au produit. Mais il existe des schémas thérapeutiques à moduler en fonction de chaque patient : ne pas dépasser la dose de 20 U de Dysport® par site. La dose totale par séance varie entre 40 et 120 U.
Les effets indésirables locaux observés sont rares, toujours transitoires, mais ils peuvent être gênants pendant une période d'environ trois semaines : ptosis, diplopie, ouverture trop grande de l'œil, parésie faciale inférieure ou encore hématomes aux points d'injection. Il faut alors, lors des séances suivantes, modifier les doses ou les points d'injection.
Les séances d'injections sont pratiquées tous les trois mois, mais peuvent être plus espacées, deux séances par an pouvant suffire dans certains cas.
L'amélioration apportée par cette technique est de 90 % en moyenne *(3, 4)*.

Les dystonies

Les dystonies sont des contractures musculaires involontaires soutenues, à l'origine de mouvements répétitifs ou de torsion et de postures anormales. La prévalence, mal connue, serait estimée à 15 pour 100 000. La plupart des lésions responsables se situent soit au niveau des ganglions de la base, soit au niveau du thalamus.
Les dystonies sont primaires ou secondaires. Dans les dystonies primaires, la dystonie est le seul symptôme ; la cause est soit génétique, comme la dystonie DYT1 associée à une mutation sur le gène de la torsine, soit inconnue. Les dystonies secondaires, souvent associées à d'autres signes, ont une cause identifiable (lésion toxique, vasculaire, traumatique, anoxique, désordre métabolique, affection dégénérative du système nerveux central, etc.).
Sur le plan clinique, les dystonies sont subdivisées en dystonie généralisée, focale (atteignant une seule région corporelle) et multifocale (atteignant des régions corporelles adjacentes ou non). Les dystonies laryngées et oromandibulaires constituent des dystonies focales.

Les dystonies laryngées

La dysphonie spasmodique est la plus fréquente des dystonies laryngées. Une autre forme, beaucoup plus rare, est la dystonie laryngée respiratoire ou pseudo-Gerhardt.

● La dysphonie spasmodique

Jusqu'à ces dernières années, toutes les dysphonies avec examen clinique et fibroscopique normal, c'est-à-dire sans anomalie de la muqueuse ou de la mobilité cordale, étaient considérées comme fonctionnelles, c'est-à-dire, pour beaucoup, comme purement psychogènes. Depuis le démembrement et la meilleure connaissance des dystonies, différents tableaux cliniques de troubles de la voix se sont individualisés autour de l'élément spastique laryngé pour définir des dysphonies spasmodiques (DS). Ce sont des dystonies focales de fonction, touchant la musculature laryngée intrinsèque et ne survenant que lors de l'élocution. Les dystonies sont des manifestations d'une activité anormale des muscles pouvant provoquer un déséquilibre entre l'action agoniste et antagoniste. Leur expression au niveau du larynx est privilégiée, une synchronisation entre les différents groupes musculaires étant indispensable pour permettre l'ouverture ou la fermeture glottique. Un seul muscle, le crico-aryténoïdien postérieur (CAP), est abducteur laryngé et possède une activité inspiratoire synchronisée avec celle du diaphragme. À l'inverse, les muscles adducteurs sont plus nombreux, regroupant le muscle thyro-aryténoïdien (TA), ou muscle vocal, le crico-aryténoïdien latéral et l'interaryténoïdien.
La plupart des auteurs insistent sur la relative rareté des dysphonies spasmodiques, soit 9 % de l'ensemble des dystonies. Cependant, des articles récents suggèrent que la DS serait moins rare qu'il n'y paraît, sa méconnaissance clinique entraînant le plus souvent des erreurs de diagnostic. L'âge moyen des patients se situe dans une

tranche comprise entre 55 et 60 ans avec des extrêmes exceptionnels rapportés entre 15 et 87 ans ! La femme est plus souvent atteinte que l'homme (8 pour 1). Un patient sur dix environ aurait des antécédents familiaux similaires ou présentant une autre dystonie *(5)*.
Le diagnostic est clinique, à l'écoute de la voix. L'anamnèse retrouve très souvent un traumatisme psychique ou physique déclenchant. La DS est isolée ou associée à une autre dystonie focale, en particulier une dystonie craniocervicale (torticolis spasmodique, dystonie oromandibulaire, blépharospasme).
On distingue deux principales formes cliniques : les DS en fermeture (dystonie des muscles adducteurs) et les DS en ouverture (dystonie des muscles abducteurs).
– La *DS en fermeture*, la plus fréquente, provoque une voix étranglée, forcée, ponctuée d'arrêts vocaux avec des spasmes respiratoires en inspiration ou en expiration. Le forçage vocal est associé à des difficultés d'attaque du son, des désonorisations intermittentes sur un rythme irrégulier, lent. Ces symptômes sont souvent fluctuants, notablement aggravés par le stress ou, au contraire, parfois inexistants au réveil. Dans la plupart des cas, la production vocale est vécue comme un effort intense et inadapté responsable de fatigue, de dépression aggravant l'étiquette "psychogène" des patients porteurs d'une DS.
– La *DS en ouverture*, plus rare, se caractérise par une voix chuchotée, murmurée, de faible intensité parfois à peine audible, avec des arrêts vocaux intermittents.
En ouverture ou en fermeture, l'intensité de la DS fluctue chez un même sujet d'un moment à l'autre, avec parfois une quasi-disparition de l'élément spastique, rendant le diagnostic plus aléatoire. L'association à un tremblement de la voix n'est pas rare, intéressant alors souvent également les mains et l'extrémité céphalique. Sa fréquence de 6 à 8 Hz, le plus souvent bien perçue à l'oreille, pourra n'être authentifiée, dans quelques cas, que par l'électromyographie.
Si l'oreille est capitale dans le diagnostic positif de ces DS, associées ou non à des éléments trémoriques, le diagnostic clinique sera, dans tous les cas, complété par une fibroscopie. Au repos, la morphologie du larynx est le plus souvent normale. En phonation, dans les DS en adduction, la fibroscopie montre des mouvements de fermeture saccadés des cordes vocales, souvent associés à des contractions de la margelle laryngée. Dans les DS en abduction, il existe un défaut d'accolement postérieur des cordes vocales, secondaire à l'hyperactivité des CAP.
Dans tous les cas, l'examen est complété par une évaluation vocale objective. Les paramètres acoustiques d'instabilité de la fréquence et de l'intensité *(jitter, schimmer)* sont très élevés, les paramètres aérodynamiques sont également anormaux : les pressions sous-glottiques sont aussi très élevées et les débits d'air phonatoires sont diminués *(6)*. L'autoévaluation à l'aide d'un questionnaire du retentissement fonctionnel et physique de la dysphonie permet au patient de quantifier la gêne individuelle et sociale.
Le diagnostic clinique établi ou très largement suspecté, le patient est convoqué pour une électromyographie (EMG) laryngée. Il est prévenu dès ce premier temps que l'EMG pourra être associée d'emblée à une injection de toxine botulique, et les avantages et inconvénients de cette technique lui sont précisés.
L'EMG associée à l'enregistrement de la voix réalisée à distance de la première consultation confirme le diagnostic par l'enregistrement du TA ou muscle vocal dans les DS en adduction, du CAP dans les DS en abduction. L'activité spontanée de repos est souvent observée, mais son absence ne récuse pas le diagnostic. En phonation, l'EMG révèle des tracés très riches et un défaut de synchronisation entre la phonation et l'activité électrique du muscle vocal. Les bouffées d'activité tonique précédant la phonation sont liées à la contraction excessive des cordes vocales stoppant le débit d'air phonatoire.
La toxine botulique a détrôné les autres thérapeutiques, en particulier chirurgicales. La toxine botulique est diluée en extemporané, dans 3 ml de sérum physiologique. Nous injectons entre 16 et 24 U de Dysport® dans chaque corde vocale. L'aiguille utilisée est une aiguille de détection creuse de 50 mm (Myoject®, Oxford Instruments).
Le patient est placé en position assise, tête légèrement défléchie, menton levé. Dans certains cas, le décubitus sera préféré, associé à une légère prémédication à visée anxiolytique. Le patient est averti des sensations ressenties et du bruit émis par l'appareil à EMG ; on lui conseille de déglutir plusieurs fois avant l'introduction de l'aiguille pour éviter d'avoir besoin d'avaler sa salive pendant l'examen, ce qui provoque souvent le déplacement de l'aiguille.
Dans la DS en adduction, l'aiguille, introduite au travers de la membrane crico-thyroïdienne sur la ligne médiane, est dirigée en haut et en dehors, avec une inclinaison de 30 à 45° selon le sexe et la hauteur du cou, pour atteindre le muscle vocal ou TA d'un côté, puis de l'autre. Le plus souvent, la pénétration intracordale est marquée par un léger ressaut, repère assez fidèle confirmé par l'enrichissement EMG au cours de la phonation.
Dans la DS en abduction, beaucoup plus rare, l'injection est faite de manière unilatérale dans le muscle CAP. Le repérage est d'abord celui de la petite corne du cartilage thyroïde. Le larynx est ensuite luxé légèrement vers le côté opposé, afin d'obtenir un contact avec le bord du cartilage cricoïde. Le muscle est repéré un peu en arrière par l'enregistrement EMG constant de l'activité au cours de l'inspiration nasale. On injecte alors 32 à 48 U de Dysport® dans le CAP le plus actif. En cas de résultats insuffisants, certaines équipes réinjectent ultérieurement dans le CAP controlatéral une dose plus faible *(7)*. Le risque d'une injection d'emblée bilatérale est de provoquer une paralysie de l'ouverture glottique et donc une dyspnée potentiellement grave.
Dans tous les cas, l'efficacité de la toxine botulique s'exprime rarement avant la 48e heure et peut ne débuter parfois qu'au 15e jour. Les patients sont avertis de ce délai au-delà duquel l'absence d'amélioration signe le plus souvent un défaut technique dans l'injection ou, plus rarement, une erreur diagnostique. Le bénéfice thérapeutique est, par définition, transitoire et la réinjection une à trois fois par an est la règle. L'efficacité du résultat sur la voix est appréciée au troisième mois à partir de l'écoute de la qualité vocale, de l'examen laryngé, des examens objectifs de la voix et de l'autoévaluation du patient.
Les données de la littérature font état de 66 à 100 % de bons résultats *(8)*. Ils pourraient être améliorables, pour certains, par l'injection de toxine dans le muscle interaryténoïdien *(9)*.
Les effets indésirables de l'injection sont marqués essentiellement par une hypophonie, voire par une aphonie et des troubles de la déglutition, essentiellement aux liquides. Ces effets indésirables

seront au mieux gérés par des conseils de posture et de type d'alimentation qui sont consignés sur une feuille donnée au patient. Perdurant parfois jusqu'à un mois en postinjection, ils sont paradoxalement bien tolérés. Ils peuvent être diminués lors des injections ultérieures par une adaptation des doses.
En association, l'orthophonie, souvent déjà prescrite avant toute injection, peut être utile, elle est fondée sur des techniques de relaxation. Une psychothérapie associée peut être envisagée.

● La dystonie laryngée respiratoire en adduction ou pseudo-Gerhardt

La maladie de Gerhardt, rapportée à une paralysie des dilatateurs (sclérose latérale amyotrophique [SLA], atrophie multisystémique, etc.), provoque une suffocation intermittente, à voix conservée avec une fente glottique très réduite (2 à 3 mm) à la fibroscopie, l'EMG confirmant la dénervation des CAP et la normalité des TA.
Un aspect clinique identique est également réalisé par l'hyperactivité des TA à l'EMG avec, cette fois, un enregistrement normal des CAP : c'est la dystonie laryngée respiratoire en adduction dans laquelle le trouble apparaît au cours de l'inspiration, provoquant un stridor inspiratoire qui disparaît en principe pendant le sommeil. Si la voix est le plus souvent normale, une dysphagie peut être présente. Une réinnervation aberrante après paralysie laryngée bilatérale provoquant des syncinésies dans les muscles réinnervés est parfois en cause. Chez ces patients pour lesquels l'examen tomodensitométrique, l'IRM et la laryngoscopie ont permis d'éliminer une sténose laryngée, une ankylose crico-aryténoïdienne ou une infiltration tumorale, de bons résultats sont assurés par l'injection bilatérale de 16 à 24 U de Dysport® dans les TA dans le but de diminuer leur activité paradoxale et d'améliorer l'ouverture glottique en inspiration. La dyspnée préalable pouvant être transitoirement aggravée par des phénomènes inflammatoires dus à l'injection, ce traitement est systématiquement suivi d'une courte hospitalisation de 48 heures.
Enfin, certains auteurs rapportent des résultats prometteurs de la toxine dans le traitement du tremblement vocal, lorsque l'injection est réalisée, non pas uniquement dans le TA, mais également et systématiquement dans le crico-aryténoïdien latéral *(10)*. ■

Références bibliographiques

1. *Gury C. Aspects pharmacologiques et médico-économiques. In : Ranoux D, Gury C, eds. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille : Éd. Solal, 2002:13-32.*

2. *Marion MH, Sheehy M, Sangla S, Soulayrol S. Dose standardisation of botulinum toxin. J Neurol Neurosurg Psych 1995;59:102-3.*

3. *Chen R, Lu CS, Tsai CH. Botulinum toxin A injection in the treatment of hemifacial spasm. Acta Neurologica Scandinavica 1996;94:207-11.*

4. *Soulayrol S, Caperan A, Penot-Ragon C, Beaulieu JP, Gastaut JL. Traitement par injections locales de toxine botulique en neurologie, indications et résultats. Presse Médicale 1993;22:957-63.*

5. *Blitzer A, Brin MF, Steward CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12 years experience in more than 900 patients. Laryngoscope 1998;10:1435-41.*

6. *Witsell DL, Weissler MC, Donovan MK et al. Measurement of laryngeal resistance in the evaluation of botulinum toxin injection for treatment of focal laryngeal dystonia. Laryngoscope 1994;104:8-11.*

7. *Klap P, Marion MH, Perrin A, Fresnel-Elbaz E, Cohen M. Indication de la toxine botulique en laryngologie. Rev Laryngol 1993;114:281-7.*

8. *Klap P. Dystonies laryngées. In : Ranoux D, Gury C, eds. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille : Éd. Solal, 2002:169-81.*

9. *Hillel AD, Maronian NC, Robinson L, Waugh PF, DA Klotz. Treatment of the interarytenoid muscle with botulinum toxin for laryngeal dystonia. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:341-8.*

10. *Maronian NC, Waugh PF, AD Hillel. Tremor laryngeal dystonia: treatment of the lateral cricoarytenoid muscle. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:349-55.*